

1955

Experimentelle Untersuchungen zum Serotonin-Stoffwechsel bei Leberkranken

Erik Karl Albert Freiherr von Fritsch

AUS DER MEDIZINISCHEN POLIKLINIK DER
UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Direktor: Prof. Dr. W. Seitz

**Experimentelle Untersuchungen
zum Serotonin-Stoffwechsel bei Leberkranken**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Erik Karl Albert Freiherr von Fritsch
aus Immenstadt/Allgäu

München 1965

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Referent:	Prof. Dr. K. STUHLFAUTH
Korreferent:	Prof. Dr. W. SEITZ
Dekan:	Prof. Dr. O. HUG

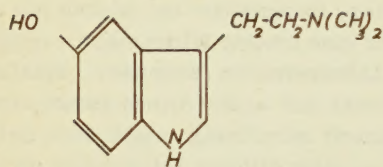
Tag der mündlichen Prüfung: 1.6.1965

EINLEITUNG

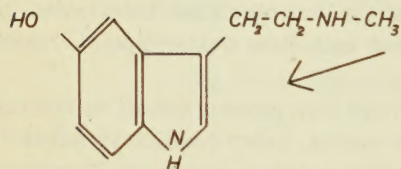
Klinische Beobachtungen bei Leberkranken, insbesondere bei solchen mit chronischer Hepatitis und Cirrhose weisen auf eine erhöhte Wirksamkeit vasoaktiver Substanzen hin. Erinnert sei an die Lebersternchen (Sternnaevi, Spidernaevi), die fast nur am Oberkörper, am Thorax und an den Armen vorkommen. Von diesen, von einer kleinen Zentralarterie sternförmig ausgehenden Gefässbildungen gibt es fließende Übergänge zu mehr diffusen Teleangiektasien in ähnlichen Lokalisationen. Beim Palmar- und Plantarerythem und bei den Lacklippen handelt es sich ebenfalls um Gefässerweiterungen. Die auch bei Cirrhosekranken gehäuft auftretenden Trommelschlegelfinger und Uhrglasnägel (32, 33) wurden von Martini und Hagemann (33) anhand eingehender experimenteller Untersuchungen auf eine vermehrte Durchblutung der Finger bei diesen Kranken zurückgeführt. Diese Symptome sind, obwohl nicht streng spezifisch, für den Kliniker ein Hinweis auf das Vorliegen eines Leberleidens (26, 32). Bei Besserung des Grundleidens sind auch diese Gefässsymptome rückbildungsfähig.

Die gesunde Leber ist das Organ mit dem grössten Gehalt an Monoaminoxidase, während dieses Enzym in der cirrhot. Leber deutlich vermindert ist (62). Bei Tetrachlorkohlenstoff-geschädigten Lebern konnte im Tierexperiment histochemisch eine Abnahme der Monoaminoxidase nachgewiesen werden. Nach den Angaben von Toh, C.C. (23) enthält die portale Strombahn normalerweise mehr Serotonin als das arterielle Blut. Das heisst, dass in der Darmwand, die eine hohe Monoaminoxidaseaktivität hat, schon normalerweise, also ohne Belastung, nicht alles resorbierte Serotonin abgebaut wird. Experimentelle Untersuchungen von Eder und Schauer (13) hatten ergeben, dass bei Ratten durch langdauernde perorale Gabe von Serotonin Fibrosierungserscheinungen in mehreren Organen, unter anderem auch in der Leber, zu erzielen waren. Dies und die Tatsache, dass beim Carcinoidsyndrom vaskuläre Erscheinungen (Flushes) und Gefässveränderungen im Sinne von Teleangiektasien auftreten und zudem eine deutliche Fibrosierungstendenz besteht, liess uns das Serotonin, eines der wesentlichen Substrate der Monoaminoxidase, als humorale Grundlage der vaskulären Erscheinungen bei Leberkranken annehmen.

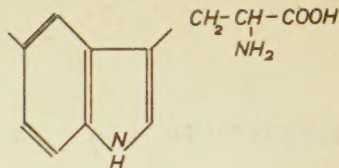
5-Hydroxytryptamin (5-HT) oder Serotonin wird aus Tryptophan über 5-Hydroxytryptophan durch Decarboxylierung gebildet (35, 53, 57). Tryptophan gehört zu den sogenannten essentiellen Aminosäuren, die vom menschlichen Organismus nicht synthetisiert werden können. Normalerweise werden rund 1 %



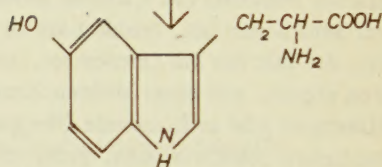
5-Hydroxy-N,N-dimethyltryptamin



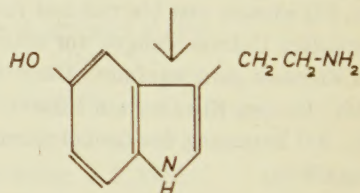
5-Hydroxy-N-methyltryptamin



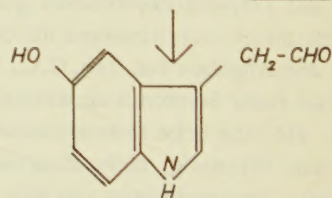
Tryptophan



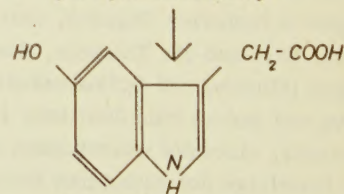
5-Hydroxytryptophan (5-HTP)



5-Hydroxytryptamin (5-HT)



5-Hydroxyindolacetaldehyd



5-Hydroxyindolessigsäure (5-HIE)

Stoffwechselwege der 5-Hydroxyindolkörper (Formeln)

des Nahrungsstryptophans in den 5-Hydroxyindolstoffwechsel eingeschleusst (9, 43), bei Carcinoidkranken jedoch bis zu 60 % (43). Die Bildung und Speicherung von 5-HT erfolgt vor allem in den chromaffinen Zellen des Magendarmtraktes (8, 9, 14-17), in wesentlich geringerem Masse auch in der grauen Hirnsubstanz, hier vorwiegend in den Stammganglien (1, 19, 54). Das 5-HT des Blutes findet sich normalerweise ausschliesslich in den Thrombocyten (22, 23, 39, 51), von denen es an den Bildungsstätten des 5-HT im Magendarmtrakt, offenbar aufgenommen und gespeichert wird (20, 51, 63). Eine Bildung von 5-HT in den Thrombocyten findet nicht statt (51, 52), da diese keine 5-Hydroxytryptophandecarboxylase enthalten. Auch Lunge (61) und Milz (15, 18, 41) sind 5-HT-reiche Organe, doch dürfte dies auf ihrem Gehalt an Blutplättchen und deren Fragmenten beruhen. Schliesslich enthalten die Mastzellen einiger Tierspezies (Ratten, Mäuse) 5-HT in grösserer Menge (2, 15, 22, 37, 38), nicht aber die Mastzellen der meisten anderen Säugetiere und des Menschen.

Der physiologische Abbau des 5-HT erfolgt zum überwiegenden Teil durch das Enzym Monoaminoxidase (3), das in vielen Organen, besonders reichlich aber im Darm (29), in der Leber und in der Niere enthalten ist. Dabei erfolgt zunächst eine oxydative Desaminierung zu 5-Hydroxyindolacetaldehyd, welcher unmittelbar durch das Enzym Aldehyddehydrogenase zu 5-Hydroxyindolessigsäure (5-HIE) oxydiert wird (50, 56). Die 5-HIE ist pharmakologisch inaktiv und wird in grossen Mengen im Urin ausgeschieden. Die Tagesausscheidung an 5-HIE liegt bei Gesunden zwischen 2 und 8 mg (56), nach anderen Angaben zwischen 1 und 6 mg (49). Besondere diagnostische Bedeutung kommt einer 5-HIE-Bestimmung im Urin bei Carcinoidkranken zu, die auf Grund einer vermehrten 5-HT-Bildung des Tumors bis zu 350 mg 5-HIE pro die ausscheiden (56). Über eine verzögerte Ausscheidung von 5-HIE bei Leberkranken wurde kürzlich berichtet (44). Andere Abbauwege des 5-HT haben eine untergeordnete Bedeutung (geringe Mengen werden als 5-HT-O-Sulfat und als 5-HIE-O-Sulfat (6), als 5-Hydroxyindolacetursäure (30), als N-acetyl-5-HT (30) und als 5-HT-O-glucuronid (30, 60) ausgeschieden) und die Harnsekretion von unverändertem 5-HT und seinen ebenfalls pharmakologisch wirksamen Methylierungsprodukten (N-methyl-5-HT und N-dimethyl-5-HT = Bufotenin) (5, 30, 40) ist wegen der normalerweise geringen Ausscheidungsmengen von untergeordneter Bedeutung. Die oxydative Desaminierung des 5-HT läuft zum grossen Teil in der Leber, andere bisher bekannte Stoffwechselwege anscheinend ausschliesslich in diesem Organ ab.

Es war zu prüfen, ob oral zugeführtes Serotonin bei Leberkranken verzögert abgebaut wird. In Vorversuchen konnten wir einen deutlichen Anstieg der 5-Hydroxyindolkörper (5-HI-Körper) im Blut nach oraler Gabe von Serotonin feststellen. Es ergab sich in diesen Versuchen kein deutlicher Unterschied zwischen Leberkranken und lebergesunden Kontrollpersonen. Es tauchte aber die Frage auf, ob es sich bei diesem Anstieg der 5-HI-Körper im Blut wirklich im-

mer um 5-HT und nicht zum Teil um 5-HIE handelte. Dies war mit der spektrofluorometrischen Bestimmungsmethode nach Udenfried et al nicht feststellbar (59, 56, 57). Nach den Angaben von Udenfried ist der Prozentsatz 5-HIE im Blut aufgrund der raschen Ausscheidung durch die Niere immer unbedeutend. Bei unserer Versuchsanordnung konnten wir annehmen, dass der starke Anstieg an 5-HI-Körpern im Blut nicht nur von dem pharmakologisch so hochwirksamen Serotonin herrühren konnte, da sonst bei allen Versuchspersonen vaskuläre Erscheinungen zu erwarten gewesen wären. In Wirklichkeit gaben nur einige Cirrhosekranke ein mehr oder weniger kurzdauerndes Wärmegefühl im Gesicht und an den Extremitäten, verbunden mit einer leichten Benommenheit an. Wir stellten uns deshalb die Aufgabe, eine Methode zu entwickeln, um Serotonin und 5-HIE im Blut gesondert zu bestimmen. Wir versuchten mittels organischer Lösungsmittel Gemische von 5-HT und 5-HIE in wässriger Lösung zu trennen. Von den verschiedenen getesteten Lösungsmitteln (Benzol, Heptan, Tetrachlorkohlenstoff, Essigsäureäthylester und Diäthyläther) erwies sich nur Äther nach entsprechender Vorbehandlung als geeignet, um 5-HIE von 5-HT zu trennen.

MATERIAL UND METHODE

I. Versuchsreihe: Zur Untersuchung kamen 22 Patienten mit einer ausgeprägten Lebercirrhose. Die Diagnosen wurden in 14 Fällen laparoskopisch, in den restlichen 8 Fällen eindeutig klinisch gestellt. Zum Vergleich wurden 19 Normalpersonen untersucht. Nach Abnahme von Nüchternblut wurde den Versuchspersonen 200 mg Serotoninkreatininsulfat (entsprechend 86,9 mg Serotoninbase), in ca. 150 ml Leitungswasser gelöst, per os gegeben. Nach 30, 60, 90, 120, 180 und 240 Minuten wurden weitere Blutproben aus der Vena cubitalis entnommen.

II. Versuchsreihe: Zur Untersuchung kamen 8 Patienten mit Lebercirrhose, wobei die Diagnose in 5 Fällen laparoskop., in 3 Fällen eindeutig klinisch gestellt wurden. Zum Vergleich wurden 6 lebergesunde Kontrollpersonen untersucht. Es handelte sich dabei meist um jüngere Herzpatienten, die in der Herzkatheterabteilung zur Untersuchung kamen. Vor oraler Belastung mit Serotonin wurde der Ausgangswert mittels des Herzkatheters aus der Lebervene entnommen. 60 Min. nach Belastung wurde aus der Lebervene Blut abgenommen, anschliessend der Katheter in die Nierenvene geschoben und hieraus Blut entnommen, zur gleichen Zeit erfolgte Punktion und Blutentnahme aus der art.femoralis. Beim Zurückziehen des Katheters wurde venöses Mischblut aus dem rechten Vorhof entnommen.

Methodik (59): Zur Blutentnahme wurden silikonisierte Spritzen und silikonisierte

Verweilkanülen verwendet. Vor der Blutentnahme wurde der Conus der Spritzen mit Heparin (Liquemin Roche) gefüllt. Reagentien: Zur Verwendung kamen nur reinste, im Handel erhältliche Reagentien und Lösungsmittel (p.a. Merck). Verwendete Glasgeräte wurden mindestens 12 Stunden in Bichromat-Schwefelsäure gereinigt und dann mit Leitungswasser, aqua dest. und aqua bidest. gespült. Zum Ansetzen der Reagenzlösungen wurde aqua bidest verwendet.

Vorbereitung des Äthers: Diäthyläther p.a. wird im Verhältnis 1 : 1 zunächst 15 min. mit 0,1 n NaOH, sodann mit 0,1 n HCl im Scheidetrichter geschüttelt. Die wässrigen Phasen werden jeweils verworfen. Anschliessend wird der Äther im Verhältnis 2 Teile Äther zu 1 Teil einer frisch zubereiteten 1 %igen Lösung von FeSO_4 15 min. ausgeschüttelt. Zum Schluss wird der Äther mit der gleichen Menge aqua bidest. 15 min. lang ausgewaschen.

Arbeitsgang: 4 ml Blut werden in einem 50 ml fassenden Zentrifugenglas in 20 ml aqua bidest. haemolysiert. Anschliessend werden 4 ml 10 %ige ZnSO_4 -Lsg. und, nach Umschütteln, 2 ml 1 n NaOH zugesetzt. Nach erneutem Umschütteln wird 10 min. scharf zentrifugiert, 2 ml des wässrigen Überstandes werden mit 0,6 ml 12 n HCl versetzt und spektrofluorometrisch gemessen. Hierbei werden 5-HT und eventuell vorhandene 5-HI-Körper erfasst.

Weitere 4 ml werden in ein 50 ml Schliffkölbchen pipettiert, mit 1,2 ml 12 n HCl angesäuert und unter NaCl-Sättigung zur Extraktion der 5-HIE 5 min. mit 20 ml des frisch vorbereiteten Äthers geschüttelt. Der Äther wird abgesaugt, die wässrige Phase in ein 15 ml Zentrifugenglas überführt und zur Entfernung einer Äthertrübung 10 min. scharf zentrifugiert. Die spektrofluorometrische Messung ergibt den Gehalt der Lösung an Serotonin.

Von jeder Blutprobe erfolgten 2 Parallelbestimmungen.

Als Leerwert wurde an Stelle von 4 ml Blut 4 ml aqua bidest. dem Verfahren unterworfen.

Messung am Zeiss-Spektrofluorometer ZFM4/PMQ11:

Anregung bei 295 m μ , Messung der emittierten Fluoreszenz bei 550 m μ . Als Eichstandard wurde eine entsprechend angesäuerte Serotoninlsg. vorgegebener Konzentrationen verwendet.

Die Ablesung der Messwerte erfolgte anhand einer Eichkurve, die durch Zusatz von Serotonin zu Blut gewonnen wurde: Steigende 5-HT-Mengen wurden dem zur Haemolysierung verwendeten Wasser zugesetzt und der oben erwähnten Prozedur unterworfen. Nach Abzug des Messwertes einer Blutkontrolle ohne Serotoninzusatz lagen die abgelesenen Werte im Konzentrationsbereich von 0,01-2,0 γ /ml Serotonin auf einer Geraden. Da aequimolare Mengen von 5-HT und 5 HIE gleiche Fluoreszenzeigenschaften aufweisen (Udenfried, Dalglish (59, 9)), kann die Eichkurve für 5-HT gleichzeitig auch für die 5-HIE-Bestimmung verwendet werden.

Zur Bestimmung des methodischen Fehlers bei der Differenzierung von 5-HT und 5-HIE wurden von einer gesunden Versuchsperson 16 Blutproben entnommen

und dem oben erwähnten Verfahren unterworfen. Bei der Bestimmung der 5-HI-Körper ergab sich ein Mittelwert von $0,089 \pm 0,0086 \gamma/\text{ml}$, bei der Bestimmung des Serotonins ein Mittelwert von $0,086 \pm 0,009 \gamma/\text{ml}$.

Hieraus ergibt sich eine Differenz von $0,003 \gamma/\text{ml}$, das entspricht 3,6 %. Ob es sich hierbei um einen geringen Verlust an Serotonin bei der Aufarbeitung handelt, oder aber um eine im Normalblut vorhandene, geringe Menge von 5-HIE, die bei der Ätherextraktion entfernt wurde, lässt sich nicht entscheiden. Aus diesem Grunde fand diese Differenz bei der Auswertung der Ergebnisse keine Berücksichtigung.

ERGEBNISSE

Die Ergebnisse der Bestimmung der Gesamt-5-Hydroxyindole und des Serotonins im Cubitalvenenblut vor oraler Gabe von 200 mg Serotoninkreatininsulfat und nach 30, 60, 90, 120, 180 und 240 min. zeigt Abbildung 1.

Bei lebergesunden Versuchspersonen findet sich ein Anstieg der Gesamt-5-HI-Körper von einem Ausgangswert von $0,13 \gamma/\text{ml} \pm 0,034 \gamma/\text{ml}$ auf $0,50 \pm 0,212 \gamma/\text{ml}$. Der Gipfel des Anstiegs liegt bei 60 min., um sich bis zum Ende des Versuchs nach 4 Stunden wieder dem Ausgangswert zu nähern. Bei Leberkranken steigt der Blutspiegel an 5-HI-Körpern vom Ausgangswert $0,082 \pm 0,015 \gamma/\text{ml}$ Blut auf $0,48 \pm 0,18 \gamma/\text{ml}$ an. Auch hier liegt der Gipfel bei 60 Min., der weitere Verlauf entspricht weitgehend dem der lebergesunden Versuchspersonen. Der Serotoninblutspiegel steigt bei den lebergesunden Versuchspersonen von $0,13 \pm 0,034 \gamma/\text{ml}$ (der Wert ist identisch mit dem der Gesamt-5-HI-Körper) auf $0,164 \pm 0,033 \gamma/\text{ml}$ bei 60 min. an, um dann langsam wieder abzufallen. Der Serotoninblutspiegel bei Cirrhosekranken steigt nach oraler Serotoninbelastung von $0,082 \pm 0,015 \gamma/\text{ml}$ (auch hier ist der Wert mit dem der Gesamt-5-HI-Körper identisch) nach 60 min. auf $0,156 \pm 0,062 \gamma/\text{ml}$ an. Für alle Versuchsgruppen gemeinsam lässt sich sagen, dass der Gipfel des Anstiegs nach 60 min. erreicht ist und dass nach 4 Stunden sich die Werte wieder dem Ausgangswert nähern.

Da Lebergesunde und Leberkranke verschieden hohe Ausgangswerte in ihren Serotoninblutspiegeln haben, wurden die in Abbildung 1 aufgetragenen Werte, um zu einem exakteren Vergleich zu kommen, in absolute Zunahme der 5-HI-Körper und des Serotonins umgerechnet. Die Ergebnisse sind in Abbildung 2 und Abbildung 3 dargestellt. Bei den Gesamt-5-HI-Körpern zeigt sich auch hier kein wesentlicher Unterschied zwischen den beiden Versuchsgruppen. Bei den Serotoninbestimmungen zeigt sich eine deutlich stärkere Zunahme nach Belastung bei den Lebercirrhosen. So findet sich bei den Lebergesunden ein

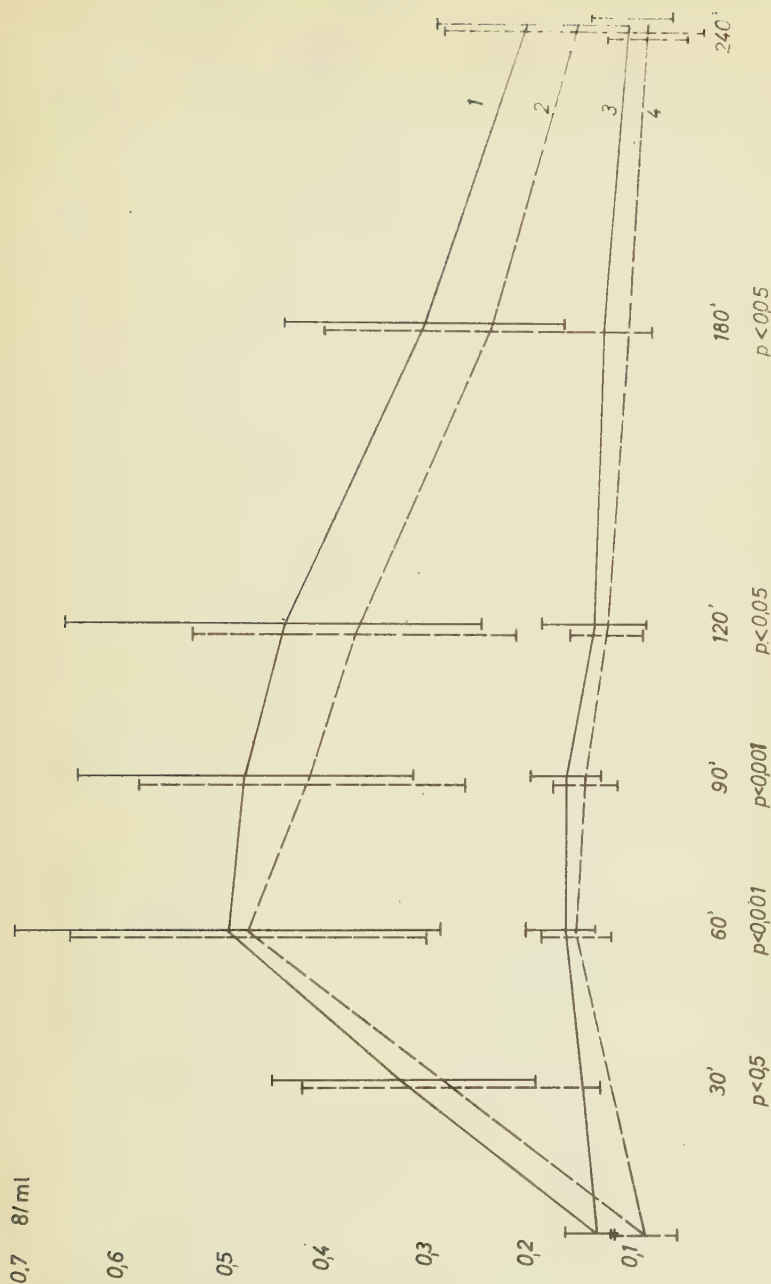


ABBILDUNG 1 Ergebnisse der Bestimmung der Gesamt-5-Hydroxyindole und des Serotonins. Kurve 1 zeigt doe Gesamt-5-HI-Körper bei lebergesunden Versuchspersonen. Kurve 2 dasselbe bei Cirrhosekranken. Kurve 3 zeigt die Serotoninwerte bei lebergesunden Versuchspersonen, Kurve 4 dasselbe bei Cirrhosekranken

Anstieg von $0,038 \pm 0,017 \gamma/\text{ml}$, bei den Cirrhosekranken hingegen ein Anstieg von $0,075 \pm 0,027 \gamma/\text{ml}$ Blut. Die Unterschiede sind sowohl bei 60, wie bei 90 min. hochsignifikant (p jeweils $\leq 0,001$).

In einer 2. Versuchsserie haben wir versucht, den Weg von Serotonin und seinem Metaboliten, der 5-HIE, durch wichtige Gefäßgebiete des Organismus zu verfolgen. Es wurden daher am Gipfel des Anstieges der 5-HI-Körper im Blut nach oraler Belastung mit 200 mg Serotoninkreatininsulfat nach 60 min. die Gesamt-5-HI-Körper und das Serotonin im Lebervenenblut, im venösen Mischblut (re. Ventrikel), im art. Blut (art. fem.) und gleichzeitig im Nierenvenenblut bestimmt.

In einigen Vorversuchen ohne orale Belastung hatte sich gezeigt, dass die Konzentration an Serotonin in Lebervene, Ventr. dext. und arteriellem Blut gleich hoch sind. Es ergab sich auch hier, dass ausser 5-HT keine 5-HI-Körper im Normalblut nachweisbar waren.

Die Ausgangswerte bei Lebercirrhosen stimmen mit denen der 1. Versuchsserie überein, bei den lebergesunden Kontrollpersonen ergaben sich im Mittel etwas niedrigere Serotoninwerte als in der ersten Versuchsserie. Hier fanden wir im Mittel $0,10 \gamma/\text{ml}$, bei der 1. Versuchsserie hingegen $0,13 \gamma/\text{ml}$. Der Grund hierfür dürfte darin zu suchen sein, dass es sich bei den herzkatheterisierten "Normalpersonen" immer um Herzranke handelte, bei denen eine leichte Leberschädigung durch evtl. Stauung nicht immer mit Sicherheit auszuschliessen war.

Bei oraler Belastung der Katheterpatienten mit 200 mg Serotonin fanden wir im Prinzip unsere Ergebnisse der 1. Versuchsserie bestätigt. Ergänzend zeigte sich ein Abfall der 5-HI-Körper und des Serotonins im venösen Mischblut gegenüber dem Lebervenenblut und keine nennenswerte Änderung des Blutspiegels nach Durchfluss der Lunge im arteriellen Blut, wohl aber ein starker Abfall der 5-HI-Körper bei einmaligem Durchfluss der Niere, während hier die Serotoninwerte konstant blieben. Hieraus ergibt sich, dass mit venöser Durchmischung des Lebervenenblutes ein Abfall der 5-HI-Körper und des Serotonins erfolgt. Weiter, dass bei der Passage durch die Lunge keine Veränderung im Gehalt des Blutes an 5-HI-Körpern und Serotonin auftritt. Sodann erweist sich eine rasche und für lebergesunde Kontrollpersonen und Leberranke gleichgrosse Ausscheidung der 5-HIE bereits bei einmaliger Nierenpassage. Die Konstanz der Serotoninwerte im Blut bei einmaliger Nierenpassage weist daraufhin, dass Serotonin, zumindest bei den gegebenen Konzentrationen, nicht durch die Nieren ausgeschieden wird. Als Grund hierfür lässt sich einerseits die Bindung des Serotonins an die Blutplättchen anführen, andererseits dürfte, falls freies Serotonin im Blut überhaupt vorkommt, dieses an Eiweiss gekoppelt sein.

Um festzustellen, ob zwischen der Anzahl an Thrombocyten und den Serotoninnormalwerten eine Beziehung besteht, wurden bei 7 gesunden Versuchspersonen und bei 6 Cirrhosekranken die Thrombocytenwerte (bestimmt nach der Phasen-

Unbelastet	60 Min. nach oraler Gabe von 200 mg Serotoninkreatininsulfat			
	Lebervene	Ventr.dexter	arteriell	Nierenvene
0,08	0,49	0,42	0,39	0,17
0,04	0,42	0,35	0,27	0,16
0,11	0,51	0,44	0,43	0,20
0,14	0,63	0,46	0,45	0,24
0,12	0,50	0,45	0,43	0,25
0,10	0,70	0,58		
0,10	0,54	0,45	0,40	0,204
$\pm 0,0313$	$\pm 0,108$	$\pm 0,122$	$\pm 0,0482$	$\pm 0,04$

ABBILDUNG 4 Lebergesunde, Gesamtindole

Unbelastet	60 Min. nach oraler Gabe von 200 mg Serotoninkreatininsulfat			
	Lebervene	Ventr.dexter	arteriell	Nierenvene
0,18	0,86	0,63	0,52	0,31
0,08	0,45	0,45	0,39	0,24
0,11	0,54	0,42	0,41	0,22
0,10	0,29	0,26	0,25	0,17
0,05	0,63	0,59	0,58	0,31
0,03	0,68	0,67	0,57	0,21
0,06	0,74	0,49		
0,06	0,39	0,35	0,35	0,17
0,084	0,57	0,48	0,44	0,25
$\pm 0,046$	$\pm 0,195$	$\pm 0,132$	$\pm 0,150$	$\pm 0,0961$

ABBILDUNG 5 Lebercirrhosen, Gesamtindole

Unbelastet	60 Min. nach oraler Gabe von 200 mg Serotoninkreatininsulfat			
	Lebervene	Ventr.dexter	arteriell	Nierenvene
	0,13	0,12	0,14	0,10
	0,08	0,07	0,05	0,04
	0,17	0,16	0,16	0,15
	0,19	0,17	0,18	0,18
	0,18	0,18	0,18	0,17
	0,14	0,12		
0,10	0,15	0,14	0,14	0,13
$\pm 0,0313$	$\pm 0,0368$	$\pm 0,049$	$\pm 0,055$	$\pm 0,069$

ABBILDUNG 6 Lebergesunde, Serotonin

Unbelastet	60 Min. nach oraler Gabe von 200 mg Serotoninkreatininsulfat			
	Lebervene	Ventr.dexter	arteriell	Nierenvene
	0,29	0,25	0,22	0,22
	0,13	0,11	0,09	0,08
	0,19	0,15	0,17	0,15
	0,17	0,13	0,15	0,11
	0,14	0,12	0,09	0,08
	0,11	0,09	0,09	0,08
	0,17	0,13		
	0,14	0,11	0,12	0,11
0,084	0,168	0,136	0,133	0,12
$\pm 0,046$	$\pm 0,0548$	$\pm 0,0212$	$\pm 0,046$	$\pm 0,068$

ABBILDUNG 7 Lebercirrhosen, Serotonin

Patient	Unbelastet	60 Min.	180 Min.	240 Min.	300 Min.
Gesunde					
A	116000	120000	127000		121000
B	242000	238000	247000		253000
C	165000	165000	158000		168000
D	148000	168000		163000	
Cirrhosekranke					
A	150000	152000	152000		150000
B	126000	127000	120000	124000	
C	170000	174000		167000	172000

ABBILDUNG 9 Thrombocythenzählung während der Belastung mit Serotonin bei Gesunden und Cirrhosekranken

Gesunde		Cirrhosekranke	
116000	0,06 γ /ml	126000	0,08 γ /ml
242000	0,12 "	152000	0,07 "
165000	0,11 "	175000	0,09 "
148000	0,07 "	345000	0,19 "
252000	0,12 "	140000	0,08 "
189000	0,16 "	121000	0,19 "
170000	0,20 "		

ABBILDUNG 8 Vergleich der Thrombocytenwerte mit den Serotoninnormalspiegeln bei Gesunden und Cirrhosekranken

kontrastmethode) und die Serotoninnormalwerte einander gegenübergestellt (Abb. 8, 9). Weiter wurde versucht, darzustellen, ob die Änderung des Serotoninblutpiegels während unserer Versuchsperioden auch eine Änderung der Thrombocytenwerte nach sich zieht. Es wurden deshalb bei 4 gesunden Versuchspersonen und 3 Cirrhosekranken Verlaufskontrollen der Thrombocytenwerte vorgenommen. Zwischen der Thrombocytenzahl und den Serotoninwerten besteht nach diesen Ergebnissen keine Beziehung, womit die Ergebnisse von Schmid et al. (47) bestätigt werden können. Auch der Anstieg der Serotoninblutwerte während des Belastungsversuchs zieht keine Änderung der Thrombocytenwerte nach sich.

DISKUSSION

Unsere Serotoninnormalspiegel bei lebergesunden Versuchspersonen ($0,13 \pm 0,034 \gamma/\text{ml}$) stehen in Einklang mit den in der Literatur berichteten Werten. So fanden Udenfried et al. einen Mittelwert von $0,1 \gamma/\text{ml}$, in einer späteren Mitteilung einen Bereich von $0,1-0,3 \gamma/\text{ml}$ (58). Schmid et al. fanden bei gesunden Versuchspersonen im Mittel einen Serotoningehalt von $0,12 \gamma/\text{ml}$ (47). Bei Cirrhosekranken fanden wir im Mittel $0,082 \pm 0,015 \gamma/\text{ml}$, das heisst also etwas tieferliegende Werte als bei Gesunden. Schmid et al fanden bei einer Reihe von Kranken mit Thrombopenien, unter denen sich auch eine Reihe von Lebercirrhosen befanden, $0,05 \gamma$ Serotonin/ml Blut (57).

Auch nach unseren Untersuchungen sind unter normalen Bedingungen, das heisst ohne orale Belastung, ausser 5-HT keine 5-HI-Körper im Blut nachweisbar. Daher sind unsere Werte für Serotonin und Gesamt-5-HI-Körper bei unbelasteten lebergesunden Versuchspersonen und Cirrhosekranken identisch. Ganz anders wird dies bei oraler Belastung mit Serotonin. Unsere Versuchsergebnisse bestätigen unsere eingangs ausgesprochene Vermutung, dass neben unverändertem Serotonin auch dessen Abbauprodukt, die 5-HIE, in messbaren Mengen im Blut erscheint. So fand sich bei lebergesunden Versuchspersonen und Cirrhosekranken ein etwa gleichgrosser Anstieg der Gesamt-5-HI-Körper (Abbildung 2), während der Anstieg an unverändertem Serotonin (Abbildung 3) bei den lebergesunden Versuchspersonen signifikant geringer ist als bei den Cirrhosekranken ($p < 0,001$). Es muss hervorgehoben werden, dass unverändertes Serotonin nach oraler Belastung unter unseren Versuchsbedingungen im peripheren Blut nur einen kleinen Teil der Gesamt-5-HI-Körper ausmacht. Dies weist darauf hin, dass bei Lebergesunden wie bei Cirrhosekranken -vermutlich bei der Passage durch die Darmwand- ein grösserer Anteil des zugeführten Serotonins oxydativ desaminiert wird. Immerhin besteht bei dem Anstieg an unverändertem Serotonin nach ora-

ler Belastung zwischen den beiden Versuchsgruppen ein signifikanter Unterschied, der aller Wahrscheinlichkeit nach auf einem verminderten Abbau von Serotonin in der geschädigten Leber beruht. Es wäre allerdings auch vorstellbar, dass der Darm bei Cirrhosekranken eine verminderte Monoaminooxydaseaktivität im Vergleich zu Lebergesunden aufweist. Hierfür liegen jedoch in der Literatur noch keine Hinweise vor. Weiterhin muss versucht werden, unsere Befunde mit den Literaturangaben in Einklang zu bringen. Bisher liegen nur Untersuchungen der 5-HIE-Ausscheidung im Urin nach Belastung mit Serotonin und seiner Vorstufe, dem optisch aktiven 5-HTP vor. Es kann also kein quantitativer Vergleich zwischen diesen und unseren Ergebnissen, die am Blut gewonnen wurden, gezogen werden. Donaldson et al. (10) haben die Urinausscheidung von 5-HIE und Serotonin bei Patienten mit dekompensierter Lebercirrhose, Patienten mit extrahepatischem Gallengangsverschluss und Kontrollpersonen nach intravenöser Gabe von 5-HTP, 5-HT und 5-HIE untersucht. Sie gaben 0,33 mg d,1-5-HTP/kg Körpergewicht (das sind bei 70 kg 23,1 mg/Patient) an 21 Kontrollpersonen, 20 Cirrhosekranke und 7 Patienten mit extrahepatischem Gallengangsverschluss. Die Autoren fanden im Urin von Cirrhosekranken signifikant ($p < 0,001$) mehr vom gegebenen d,1-5-HTP als 5-HIE, als bei den beiden anderen Versuchsgruppen, die gleiche Werte erbrachten. 3 Patienten mit Lebercirrhose und 3 Kontrollpersonen wurden mit 0,33 mg/kg Serotonin intravenös belastet. Hier ergab sich kein signifikanter Unterschied in der Ausscheidung an 5-HIE im 24-Stunden-Urin.

In einer weiteren Versuchsreihe (11) wurden 0,66 mg/kg, das heisst also doppelt soviel als an der obigen Personengruppe, d,1-5-HTP an 15 Cirrhosekranke, 5 Pat. mit extrahepatischem Gallengangsverschluss und 16 Kontrollpersonen gegeben. Die Autoren fanden im Urin der Cirrhosekranken 64 % des gegebenen d,1-5-HTP, bezogen auf die stoffwechselaktive 1-Form, als 5-HIE, bei den Kontrollpersonen und den Patienten mit extrahepatischem Gallengangsverschluss nur etwa die Hälfte. Es wird hier erstmals angegeben, dass die grösste Menge innerhalb der ersten 6 Stunden im Urin erscheint. Auch hier wurden 3 Cirrhosekranke und 3 Kontrollpersonen mit 0,2 mg/kg 5-HT belastet, was zum gleichen Ergebnis wie in der obigen Arbeit führte.

Schmid et al. (48) bestätigen diese Befunde von Donaldson und seinen Mitarbeitern, wenn auch nicht im gleichen Ausmass. Sie untersuchten insgesamt 57 Kontrollpersonen und 63 Leberkranke, hiervon 20 Fälle mit akuter Hepatitis, 13 Patienten mit chronischer Hepatitis und 30 Fälle mit Lebercirrhose. 20 Probanden wurden mit 50 mg d,1-5-HTP intravenös belastet. Die Differenz der Urinausscheidung an 5-HIE zwischen beiden Versuchsgruppen konnte statistisch gesichert werden ($p < 0,01$). Sie fanden bei Cirrhosekranken 56 %, bezogen auf das 1-Isomer, und bei den Kontrollpersonen 36 % des gegebenen d,1-5-HTP wieder. Die Ausscheidungskurven lassen vermuten, dass die Umsetzung der Aminosäure nach 8-12 Stunden weitgehend abgeschlossen ist. In einem wei-

teren Versuch wurden 100 mg d,1-5-HTP oral an 40 Probanden mit Lebercirrhose und Kontrollpersonen gegeben. Hier scheiden nun die Leberkranken weniger 5-HIE aus als die Kontrollpersonen, und zwar entspricht das Ergebnis weitgehend dem eines weiteren Versuchs: Es wurden 43 Patienten mit Lebercirrhose 31,5 mg Serotonin (-base = 75 mg Serotoninkreatininsulfat) oral gegeben. Auch hier war die Ausscheidung des 5-HT als 5-HIE bei den Leberkranken vermindert ($p < 0,01$). Die grösste Differenz und die grössten Ausscheidungsmengen fanden sich innerhalb der ersten 4 Stunden.

Auch Igata und Mitarbeiter (24) haben bei oraler Gabe von 20 mg Serotonin (-base) einen statistisch gesicherten Unterschied ($p < 0,05$) in der Urinausscheidung von 5-HIE zwischen einer Gruppe von Leberkranken und Kontrollpersonen festgestellt. Auch hier schieden die Kontrollpersonen mehr 5-HIE im 8-Stundenharn aus als Leberkranke.

Während Donaldson et al. (10,11) bei intravenöser Belastung mit 5-HT bei seinem kleinen Kollektiv und seinen kleinen Belastungsdosen keinen Unterschied in der 5-HIE-Ausscheidung im 24-Stundenurin zwischen Leberkranken und Kontrollpersonen feststellen konnte, haben Schmid et al. (48) und Igata et al. (24) bei oraler Belastung mit 5-HT und der entsprechenden Vorstufe, dem d,1-5-HTP, bei Cirrhosekranken eine verminderte Ausscheidung an 5-HIE im Vergleich zu Kontrollpersonen gefunden. Das heisst, dass bei oraler Belastung sowohl mit d,1-5-HTP als auch mit 5-HT gleichsinnige Ergebnisse zu erzielen sind. Nach den Ergebnissen von Jervis und Smyth (25) werden Aminosäuren aus dem Darm fast ausschliesslich stereospezifisch, das heisst, unter Bevorzugung des L-Isomere resorbiert. Es wird also bei oraler Gabe von d,1-5-HTP nur die L-Form in nennenswerter Menge in den Organismus aufgenommen (7,21,25). Im Unterschied hierzu werden bei parenteraler Zufuhr von d,1-5-HTP das L- wie das D-Isomere incorporiert. Nach den Versuchen von Sjoerdsma und Oates (36) erscheint das intravenös applizierte D-Isomere bei lebergesunden Probanden zu 70:90 % unverändert im Urin. Die Rolle des D-Isomere von 5-HTP bei den oben aufgeführten Versuchsergebnissen mit intravenöser Belastung ist somit noch weitgehend ungeklärt. Möglicherweise ist es aber für den Unterschied zwischen intravenöser und oraler Belastung mit D,L-5-HTP verantwortlich.

Unsere eigenen an Blutanalysen gewonnenen Ergebnisse beweisen auf einem weiteren Weg die Stoffwechselstörung für Serotonin bei Leberkranken. Da wir eine andere Versuchsanordnung und eine wesentlich höhere Belastungsdosis mit 5-HT gewählt haben, scheint uns die Tatsache, dass bei Leberkranken die Monoaminoxidaseaktivität absinkt und damit mehr Serotonin in den grossen Kreislauf gelangt, besonders signifikant bewiesen. Auf Grund der pharmakologischen Eigenschaften ist es daher naheliegend, dass die vaskulären Erscheinungen bei Leberkranken, wie Spider naevi, Teleangiektasien, Palmarerythem und Lacklippen, eine Folge der bestehenden Serotoninstoffwechselstörung sein können.

- 1) Amin A.H., B.B.Crawford and J.H.Gaddum:
The distribution of the substance P and 5-hydroxytryptamine in the central nervous system of the dog.
J. Physiol. (London) 126, 596 (1954)
- 2) Benditt E.P., R.L.Wong, M.Arase and E.Roeper:
5-hydroxytryptamine in mast cells.
Proc.Soc.exp.Biol. (N.Y.) 90, 303 (1955)
- 3) Blaschko H. and F.J.Philpot:
Enzymic oxydation fo tryptamine derivates.
J. Physiol. (Lond.) 122, 403 (1953)
- 4) Bray H.G., W.V.Thorpe and K.White:
The fate of certain organic acids and amides in rabbit.
The application of paper chromatography to metabolic studies of hydroxybenzoic acids and amides.
Biochem.J.46, 271 (1950).
- 5) Bumpus F.M. and I.H.Page:
Serotonin and its methylated derivatives in human urine.
J.biol.Chem.212, 111 (1955)
- 6) Chadwick B.T. and J.H.WILKINSON:
Some aspects of the metabolism of 5-hydroxytryptamine.
Biochem.J.76, 102 (1960).
- 7) Christensen H.N.:
Reactive sites and biological transport.
Advances in Protein Chemistry 15, 239 (1960)
- 8) Dalgliesh C.E. and R.W.Dutton:
The site of formation of 5-hydroxytryptophan.
Biochem.J.65, 21P (1957)
- 9) Dalgliesh C.E.: The 5-hydroxyindoles.
Advances clin.Chem.1, 193 (1958)
- 10) Donaldson R.M., J.Arabehty and S.J.Gray:
In vivo studies of 5-hydroxyindole metabolism in patients with hepatic cirrhoses and in rats.
Clin.Invest.38, 933 (1959)

- 11) Donaldson R.M., J. Arabehehy and S.J. Gray:
In vivo studies of 5-hydroxyindoles metabolism in patients
with hepatic cirrhoses and in rats.
Gastroenterol. 36, 7 (1959)
- 12) Durlach, J., D. Quivy et M. Cachin:
Taux serique de 5-hydroxytryptamine et cirrhose ethylique.
Rev.int. Hepat. 8, 421 (1958)
- 13) Eder M. und A. Schauer:
Morphologische und experimentelle Untersuchungen zur
Fibrosierung beim Carcinoid.
Beitr. Pat. Anat. 121, 365 (1959)
- 14) Ersparmer V.: Pharmacology of indolalkylamines.
Pharmacol. Rev. 6, 425 (1954)
- 15) Ersparmer V.: Occurrence and distribution of 5-hydroxytryptamine (en-
teramine) in the living organisme.
Zschr. Vitamin-, Hormon- u. Fermentforsch. 89, 74 (1957)
- 16) Ersparmer V.: Klinische Aspekte des extracerebralen 5-Hydroxytrypta-
mins.
Arzneimittelforsch. 8, 571 (1958)
- 17) Ersparmer V. and B. Asero:
Identification of enteramine, specific hormone of entero-
chromaffin cell system as 5-hydroxytryptamine.
Nature (Lond.) 169, 800 (1952)
- 18) Ersparmer V. und R. Faustini:
Über den 5-Hydroxytryptamin-(Enteramin-Serotonin-)Ge-
halt des Serums und des Milzgewebes bei Wirbeltieren sowie
der Hämolymphe bei Osteopoden.
Naturwissenschaften 40, 317 (1953)
- 19) Gaddum J.H. and N.J. Gierman:
Preliminary studies on the biosynthesis of 5 hydroxytrypt-
tamine.
Brit. J. Pharmacol. 11, 88 (1956)
- 20) 20) Hardisty R.M. and R.S. Stacy:
5-hydroxytryptamin in normal human platelets.
J. Physiol. (Lond.) 130, 711 (1955)
- 21) Heinz E.: 12. Colloqu. Ges. Physiol. Chem. 12, 167 (1961)

- 22) Humphrey J. H. and R. Jques:
The histamin and serotonin content of the platelets and
of polymorphonuclear leucocytes of various species.
J. Physiol. (Lond.) 124, 304 (1954)
- 23) Humphrey J. H. and C. C. Toh:
Absorption of serotonin (5-hydroxytryptamine) and his-
tamine by dog platelets.
J. Physiol. (Lond.) 124, 300 (1954)
- 24) Igata A, H. Wermze und H. J. Kuschke:
Zur Ausscheidung von 5-Hydroxyindolessigsäure nach ora-
ler Belastung mit 5-Hydroxytryptamin bei Leberkranken.
Klin. Wschr. 42, 505 (1964)
- 25) Jervis E. L. and D. H. Smyth:
The active transfer of D-methionine by the rat intestine
in Vitro.
J. Physiol. (Lond.) 151, 51 (1960)
- 26) Johnson R. M. and H. H. Hecht:
Palmar erythema - its relationship to protein deficiency.
Amer. J. med. Sci. 211, 79 (1946)
- 27) Kakimoto Y. and M. D. Armstrong:
The phenolic amines of human urine.
J. biol. Chem. 237, 208 (1962)
- 28) Keller R.:
Histamin und 5-Hydroxytryptamin in den Gewebsmastzel-
len der Albinoratte.
Helv. physiol. pharmacol. Acta 15, 371 (1957)
- 29) Levine R. J. and A. Sjoerdsma:
Monoamine oxydase activity in human tissues and inte-
stinal biopsy specimens.
Proc. Soc. Exp. Biol. a. Med. Vol. 109, 161 (1962)
- 30) McIsaac W. M. and I. H. Page:
New metabolites of serotonin in carcinoid urine.
Science 128, 537 (1958)
- 31) Magdalaine M., C. Dreux, A. Bonvarlet et L. Leger:
La serotonine dans l'hypertension portale. Ses modifications
dans le sang avant et apres derivation portale chirurgicale.
Presse med. 70, 7 (1962)
- 32) Martini G. A.: Über Gefäßveränderungen der Haut bei Leberkranken.
Zschr. klin. Med. 153, 470 (1955)

- 33) Martini G.A. und J.E. Hagemann:
Über Fingernagelveränderungen bei Lebercirrhosen als Folge veränderter peripherer Durchblutung.
Klin. Wschr. 34, 25 (1956)
- 34) Mendlowitz M.: Measurements of blood flow and pressure in clubbed fingers.
J. Clin. Invest. 20, 113 (1941)
- 35) Mitoma C., H. Weissbach and S. Udenfried:
5-hydroxytryptophan formation and tryptophan metabolism in *Chromobacterium Violaceum*.
Arch. Biochem. 63, 122 (1956)
- 36) Oates J., A. Sjoerdsma:
Metabolism of 5-hydroxy-D- and L-tryptophan in man: Synthesis of serotonin from the D-isomer.
Proc. Soc. Exp. Biol. a. Med. 108, 264 (1961)
- 37) Parrat J.R. and G.B. West:
5-hydroxytryptamin and tissue mast cells.
J. Physiol. (Lond.) 137, 169 (1957)
- 38) Parratt J.R. and G.B. West:
Release of 5-hydroxytryptamine and histamin from tissue of the rat.
J. Physiol. (Lond.) 137, 179 (1957)
- 39) Rand M. and Reid G.:
Source of "serotonin" in serum.
Nature (Lond.) 168, 385 (1951)
- 40) Rodnight R.: Separation and characterisation fo urinary indoles resembling 5-hydroxytryptamin and tryptamine.
Biochem. J. 64, 621 (1956)
- 41) Sandler M. and G.B. West:
Biosynthesis of 5-hydroxytryptamin.
J. Physiol. (Lond.) 140, 9P (1958)
- 42) Shorr E.: Liver injury.
Trans. of the 8th Conference Josiah Macy Found. New York 1950
- 43) Sjoerdsma A., H. Weissbach and S. Udenfried:
Clinical physiological and biochemical study of patients with malignant carcinoid (argentaffinoma)
Amer. J. Med. 20, 520 (1956)

- 44) Schmid E., N.Henning, H.Haas, K.Meythaler jr. und U.Kalhammer:
 Stoffwechseluntersuchungen über die oxydative Desaminierung bei Gesunden und Leberkranken mit Hilfe von 5-Hydroxytryptophan und Serotonin.
 2.Weltkongress f.Gastroenterolog.München 1962
- 45) Schmid E., I.Seng, N.Henning und K.Heinkel:
 5-Hydroxytryptamin und Erkrankungen der Verdauungsorgane.
 Gastroenterologia (Basel) 93, 235 (1960)
- 46) Schmid E., H.Haas, N.Henning, K.Meythaler jr. und H.Schön:
 Untersuchungen über den Stoffwechsel von Serotonin und seiner Vorstufe 5-Hydroxytryptophan bei Gesunden und Leberkranken. Klin.Wschr.40, 86 (1962)
- 47) Schmid E., J.Stern, S.Witte, K.Th.Schricker und N.Henning:
 Untersuchungen über die Thrombocytenpathologie mit Hilfe der Serotoninbestimmung.
 Fol.Haematol. Neue Folge Bd.4, 425 (1960)
- 48) Schmidt E., H.Haas, N.Henning, K.Meythaler jr. und H.Schön:
 Untersuchungen über den Stoffwechsel von Serotonin und seiner Vorstufe 5-Hydroxytryptophan bei Gesunden und Leberkranken.
 Klin.Wschr.40, 1229 (1962)
- 49) Schön H., W.Ordnung und E.Schmidt:
 Zum Nachweis der 5-Hydroxyindolessigsäure im Harn.
 Klin.Wschr.38, 405 (1960)
- 50) Titus E. and S.Udenfried:
 Metabolism of 5-hydroxytryptamine (serotonin).
 Fed.Proc.13, 411 (1954)
- 51) Udenfried S. and H.Weissbach:
 Studies on serotonin (5-hydroxytryptamine) in platelets.
 Fed.Proc.13, 412 (1954)
- 52) Udenfried S. and H.Weissbach:
 Turn over of 5-hydroxytryptamine (serotonin) in tissues.
 Proc.Soc.exp.Biol. (N. Y.) 97, 748 (1958)
- 53) Udenfried S., H.Weissbach and D.Bogdanski:
 Increase in tissue serotonin following administration of its precursor 5-hydroxytryptophan.
 J.biol.chem.224, 803 (1957)

- 54) Udenfried S., H.Weissbach and D.Bogdanski:
Biochemical findings relating of the action of serotonin.
Ann.N.Y.Acad.Sci.66, 602 (1957)
- 55) Udenfried S., H.Weissbach and C.T.Clark:
The estimation of 5-hydroxytryptamine (serotonin) in biological tissues.
J.biol.Chem.215, 337 (1955)
- 56) Udenfried S., E.Titus and H.Weissbach:
The identification of 5-hydroxy-3-indoleacetic acid in normal urine and a method for its assay.
J.biol.Chem.216, 499 (1955)
- 57) Udenfried S., E.Titus, H.Weissbach and R.E.Peterson:
Biogenesis and metabolism of 5-hydroxyindole compound.
J.biol.Chem.219, 335 (1956)
- 58) Udenfried S., H.Weissbach and B.B.Brodie:
Assay of serotonin and relate metabolites enzymes and drugs.
Methods of biochem.Analysis 6, 95 (1958)
- 59) Udenfried S.: Fluorescence Assay in Biology and Medicine.
Academic Press, N. Y., Vol.3 (1962)
- 60) Weissbach H., B.G.Redfield and S.Udenfried:
Serotonin-O-glucuronide; an alternative route of serotonin metabolism.
Fed.Proc.17, 418 (1958)
- 61) Weissbach H., T.P.Waalkes and S.Udenfried:
Presence of serotonin in lung and its implication in the anaphylactic reaction.
Science 125, 235 (1957)
- 62) Werle E.: Personliche Mitteilung.
- 63) Zucker M.B. and J.Borelli:
Absorption of serotonin (5-hydroxytryptamine) by canine and human platelets.
Amer.J.Physiol.168, 105 (1956)

LEBENS LAUF

Am 18.10.1938 wurde ich, als Sohn des Diplom-Kaufmannes Claus Freiherr v.Fritsch und seiner Frau Ursula, geb. Bitter in Immenstadt im Allgäu geboren. Ich wuchs dort auf, besuchte von 1944 bis 1949 die Volksschule in Bühl am Alpsee, von 1949 bis 1951 das Realgymnasium Maria Stern in Immenstadt und nachdem meine Eltern umgezogen waren die Oberrealschule in Füssen bis zum Abitur 1958.

Vom Wintersemester 1958/59 bis zum Sommersemester 1964 studierte ich an der Universität München Medizin und legte im Juli 1964 das medizinische Staatsexamen mit Erfolg ab.

